Coffein und emotioneller Stress

Additive Wirkung auf die Konzentration der Freien Fettsäuren und Triglyceride im Serum

von

Annelott Stober

aus

Wallbusch

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0083

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. Heim

Coffein und emotioneller Stress

Additive Wirkung auf die Konzentration der Freien Fettsäuren und Triglyceride im Serum

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Annelott Stober
aus
Wallbusch

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Priv.-Doz. Dr. H.P.T. Ammon
Korreferent: Prof. Dr. F. Heim
Tag der mündlichen Prüfung: 29.2.1972

Meiner lieben Mutter

sei diese Arbeit in Dankbarkeit gewidmet

COFFEIN UND EMOTIONELLER STRESS

Additive Wirkung auf die Konzentration der Freien Fettsäuren und Triglyceride im Serum.

EINLEITUNG :

Emotioneller Stress wird, wenn er längere Zeit anhält, oder sich öfters wiederholt, heute als bedeutender ursächlicher Faktor für die Entstehung nervöser Störungen angesehen, die ihrerseits Anlaß zu manifesten Organerkrankungen geben können. Die durch ihn hervorgerufene Steigerung des Sympathikustonus ist vermutlich die Ursache für die Entstehung von Störungen im Lipidstoffwechsel, die unter anderem im Auftreten von Hyperlipidämien (1) bestehen. Diese wiederum werden in Zusammenhang mit den Coronargefäßerkrankungen gebracht (2) .

Die Aufnahme von Coffein in Form von Kaffee, coffeinhaltigen Getränken und Arzneimitteln hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. So liegt z.B. der Kaffeeverbrauch in den USA bei über 2,5 Millarden Pfund jährlich. Coffein gehört zu den Pharmaka, die einen erregenden Einfluß auf das ZNS haben, und ähnlich wie emotioneller Stress die Aktivität des sympathischen Nervensystems steigern (3, 4, 5, 6, 7). Seine Wirkung auf den Fettstoffwechsel dürfte im Prinzip ähnlich der eines emotionellen Stresses sein.

Da Hyperlipidämien das Ergebnis mehrerer, gleichzeitig zusammenwirkender Faktoren sein können, wobei es möglich ist, daß zu einer Disposition zusätzlich Stress und die Stimulanz von Pharmaka kommt, sollte im Tierversuch geprüft werden, ob sich bei gleichzeitigem Zusammentreffen emotioneller Stress, sowie die Zufuhr von Coffein hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutlipide gegenseitig verstärken.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen additive Effekte beider auf die Konzentration der freien Fettsäuren(FFS) und der Triglyceride im Serum.

METHODIK

Für unsere Versuche verwendeten wir 2o-22 g schwere, weibliche weiße Mäuse des hauseigenen Stammes NMRI, die bei einer Raumtemperatur von 24° C in Makrolonkäfigen in Gruppen zu 1o gehalten wurden. Sie erhielten Standarddiät Altromin R(Altromin GmbH,Lage/Lippe) und Wasserleitungswasser ad libitum.

Zur Erzeugung einer emotionellen Stressituation wurden zwei experimentelle Modelle herangezogen:

1.) Immobilisationsstress

Zur Immobilisation wurde je eine Maus in einen der Körpergröße angepaßten röhrenförmigen Käfig aus Drahtstäbchen gebracht. Eine Fortbewegung war darin nicht möglich. Es bestand jedoch weiterhin die Möglichkeit der Futteraufnahme. Diese Versuchsanordnung bedeutet für die Tiere einen erheblichen Stress. So werden unter ähnlichen Bedingungen bei der Ratte nach etwa 8 Stunden in etwa 5o% der Fälle Magenulcera beobachtet (8).

Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen geteilt:

a) Kontrolltiere, die freibeweglich waren

b) Immobilisierte Tiere

Von jeder Gruppe erhielt wiederum die Hälfte 4omg/kg Coffein s.c.(als Coffeinum natrium benzoicum) und die andere Hälfte ein entsprechendes Volumen an o,9% NaCl-Lösung. 12o min nach der Zufuhr von Coffein bzw o,9% NaCl-Lösung wurden im Blut FFS, Glycerin, Triglyceride und Cholesterin bestimmt. Die Tiere der Gruppe b) wurden 3o,6o oder 12o min immobilisiert. Coffein bzw. o,9% NaCl wurden immer 12o min vor der Bestimmung der Lipide verabreicht; das bedeutet, daß die Tiere 9o-6o oder o min nach der Injektion in den Immobilisationskäfig gebracht wurden.

2.) Elektrostress:

Zur Erzielung einer anderen Variante eines emotionellen Stresses wurden Tiere regelmäßigen kleinen Stromstößen ausgesetzt. Es geschah dies in dem: Student Lab Test Chamber der Firma Leigh Valley, Electronics in Fogelsville Pennsylvania bestehend aus: Student Lab Test Cubicle LVE 1642 und LVE 1579 mit Controll Panell.

Die Behandlung der Tiere und Einteilung der Gruppen erfolgte wie unter 1.) Zur Erzeugung des Elektrostress' wurden je 2 Tiere 30-60 oder 120 min in das obengenannte Gerät gebracht, dessen Boden aus dünnen Metallstäben bestand, die wahlweise unter elektrischen Strom gesetzt werden konnten. Durch Tastendruck erhielten die Tiere alle 5 sec einen Stromstoß, der auf der Skala(1-100) einer Intensität von 80 entsprach. Die Intensität der Stromstöße wurde so stark gewählt, daß die Tiere jedesmal die Pfoten von den unter Strom stehenden Metallstäben zurückzogen und einen Laut von sich gaben.

Untersuchungsmaterial:

Am Ende der jeweiligen Versuchszeit wurden die Tiere durch Genickbruch getötet und das Blut durch Ausbluten nach Abtrennen des Kopfes gewonnen. Dieses wurde dann nach den in den einzelnen Methoden angegebenen Verfahren denaturiert und abzentrifugiert. Es wurde nur hämolysefreies Serum verwendet.

Chemische Untersuchungsmethoden:

FFS
wurden im Serum nach der Methode von Duncombe (9) bestimmt. Diese Methode beruht auf der Überführung der FFS in Kupfersalze, die in Chloroform löslich sind und ausgeschüttet werden. Durch colorimetrische Bestimmung des Kupfers im Chloroformextrakt werden die im Serum vorhandenen Äquivalente an FFS berechnet.

Triglyceride und freies Glycerin
wurden nach der Methode von Eggstein und Kreutz (10) im enzymatischen Test + bestimmt. Diese Methode beruht auf einer 2-fachen enzymatischen Glycerinbestimmung. Von dem nach alkalischer Hydrolyse im Blutserum bestimmten Gesamtglycerin wird das direkt bestimmbare Glycerin abgezogen. Die Differenz entspricht dem Glycerid-Glycerin bzw. dem Neutralfett.

Das direkt und nach äthanol-alkalischer Hydrolyse im Serum vorhandene Glycerin wird durch ATP und Glycerokinase in Glycerin-3-Phosphat und ADP überführt. ADP läßt mit Pyruvatkinase aus zugesetztem Phosphoenolpyruvat Pyruvat entstehen, welches mit LDH und NADH zu Lactat reduziert wird. Gemessen wird die Abnahme des NADH.

Gesamtcholesterin.

Die Bestimmung erfolgte auf der Basis der Farbreaktion nach Liebermann-Buchard ++ , die nach Pearson und Mitarbeiter (11) sowie Watson(12) modifiziert ist. Cholesterin bildet dabei mit Dimethylbenzolsulfonsäure, Essigsäureanhydrid und konzentrierte Schwefelsäure blaugrün gefärbte Verbindungen, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist und die colorimetrisch gemessen wird.

Statistik

Die statistische Auswertung der Versuche wurde mit Hilfe des ungepaarten t-Tetes nach Student vorgenommen. Die in den Abbildungen angegebenen Werte sind Mittelwerte und deren Standartabweichungen (SEM). Der Unterschied zwischen 2 Versuchsgruppen wurde als signifikant angesehen, wenn $p \leq 0{,}05$.

+ Biochemica Test-Combination der Fa. Boehringer Söhne, Mannheim

++ Test-Combination der Fa. Haury,München

VERSUCHSERGEBNISSE

Immobilisationsstress

Schon 30 min Immobilisation führen zu einer signifikanten Zunahme der Konzentration der FFS im Serum.Sie ist nach 60 und 120 min am höchsten.

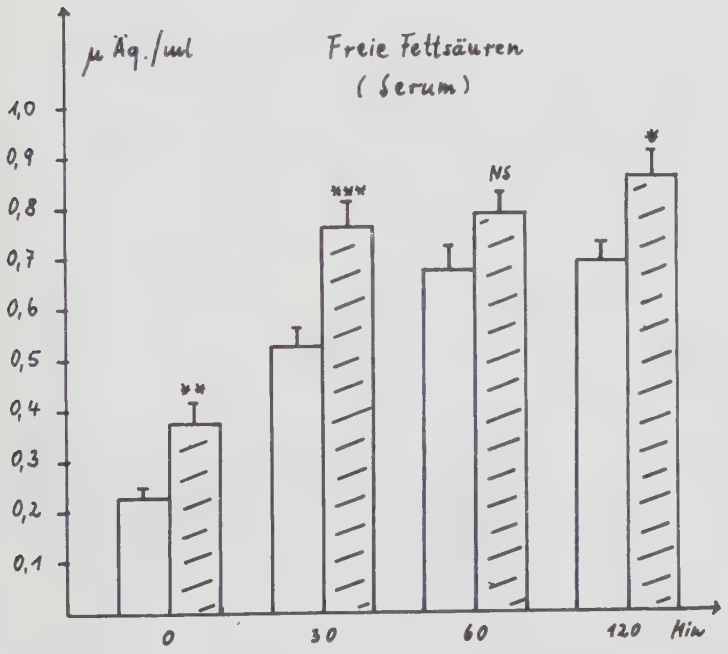

Abb.1

Einfluß von Coffein (40 mg/kg s.c.) auf die Konzentration der Freien Fettsäuren im Serum von Mäusen während 30 - 60 oder 120 min dauernder Immobilisation. Mittelwerte ± SEM; (n = 15).

☐ 0,9% NaCl ▨ Coffein

\+ P < 0.05
++ P < 0.01
+++ P < 0.001

Nach Verabreichung von 40 mg/kg Coffein kommt es bereits bei nicht unter Stress stehenden Tieren zu einem signifikanten Anstieg der Fettsäurekonzentration im Serum. Bei Tieren, die gleichzeitig der Stresswirkung durch Immobilisation ausgesetzt sind, führt Coffein über den schon durch den Stress hervorgerufenen Anstieg zu einer weiteren signifikanten Zunahme der FFS im Serum, die quantitativ gesehen, jedoch nicht größer ist, als bei den mit 0,9% NaCl behandelten Kontrolltieren; das heißt : Stress und Coffein addieren sich hinsichtlich ihrer Wirkung auf die FFS des Serums. Sowohl Stress alleine als auch Coffein führen zu einer signifikanten Zunahme des freien Glycerins im Serum. Dagegen konnte bei immobilisierten Tieren keine weitere Zunahme des Serumglycerins nach Zufuhr von Coffein beobachtet werden.

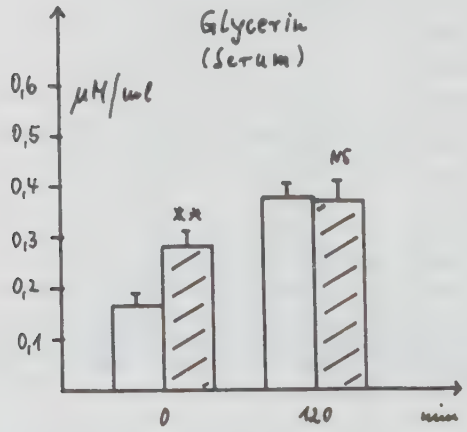

Abb.2

Einfluß von Coffein (40mg/kg s.c.) auf die Konzentration des freien Glycerins im Serum vor und nach 120 min dauernder Immobilisation. Mittelwerte ± SEM; (n = 23)

□ 0,9% NaCl ▨ Coffein

++ $P < 0.01$

Nach 120-minütiger Immobilisation steigt die Triglyceridkonzentration des Serums signifikant von 64 auf 100 mg% an.

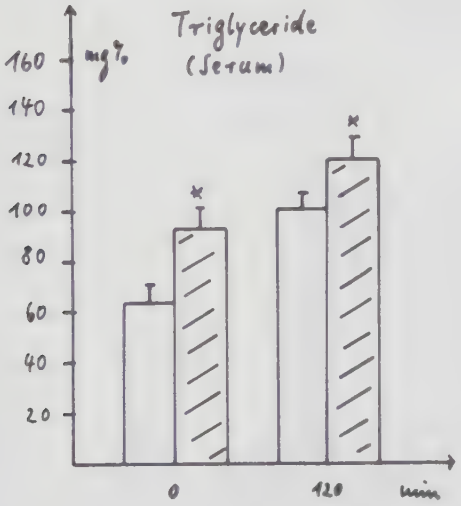

Abb.3
Einfluß von Coffein (40 mg/kg s.c.) auf die Konzentration der Triglyceride im Serum von Mäusen vor und nach 120 min dauernder Immobilisation. Mittelwerte ± SEM (n = 21).

☐ 0,9 % NaCl ▨ Coffein

\+ P < 0.05

Coffein führt bereits bei den nicht immobilisierten Kontrolltieren zu einem signifikanten Anstieg der Serumtriglyceride auf 93 mg%. Wird Coffein an Tiere verabreicht, die gleichzeitig dem Immobilisationsstress ausgesetzt sind, so addieren sich die Wirkung von Coffein und Stress; die Serumtriglyceride steigen auf einen Wert von insgesamt 121 mg% an.

120 min Immobilisation wirken sich nicht signifikant auf den Serumcholesterinspiegel aus.

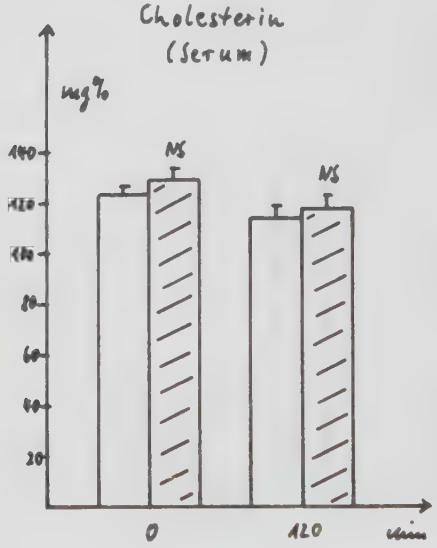

Abb.4

Einfluß von Coffein (40 mg/kg s.c.) auf die Konzentration des Cholesterins im Serum von Mäusen vor und nach 120 min dauernder Immobilisation. Mittelwerte ± SEM; (n = 15).

☐ 0,9% NaCl ▨ Coffein

Auch die Verabreichung von Coffein hat weder bei den Kontrollierten noch bei den immobilisierten Tieren einen signifikanten Effekt auf das Serumcholesterin.

Elektrostress

Elektrostress führt wie Stress, hervorgerufen durch Immobilisation , zur Zunahme der FFS im Serum. Diese jedoch ist erst nach 120 min statistisch signifikant.

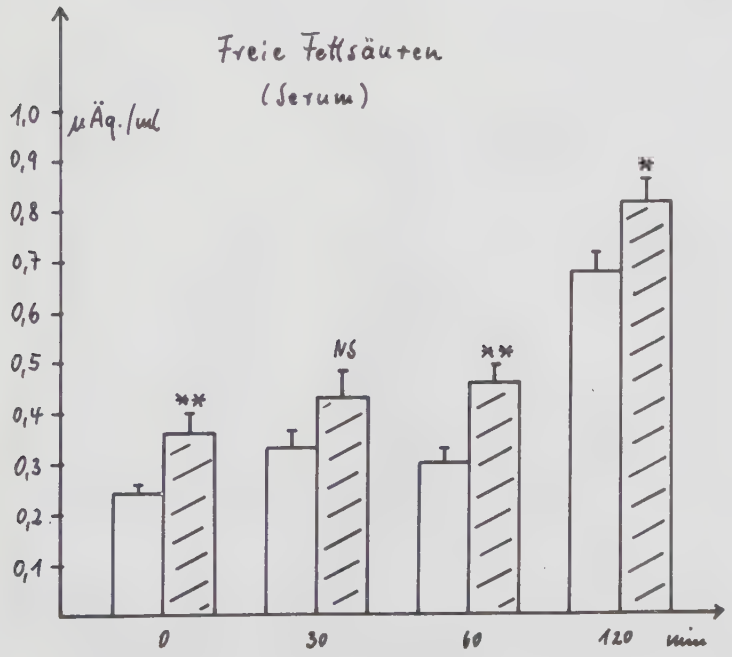

Abb.5

Einfluß von Coffein (40 mg/kg s.C.) auf die Konzentration der Freien Fettsäuren im Serum von Mäusen während 30-60 oder 120 Minuten dauerndem Elektrostress. Mittelwerte ± SEM; (n=16)

0,9% NaCl Coffein

\+ P < 0,05
++ P < 0,01

Nach Verabreichung von Coffein kommt es sowohl nach 60 als auch nach 120 min Elektrostimulation zu einem zusätzlichen signifikanten Anstieg der FFS im Serum. Dieser ist wie schon beim Immobilisationsstress additiv.

Ebenfalls wie beim Immobilisationsstress findet sich nach dem Elektrostress eine signifikante Zunahme des freien Glycerins im Serum.

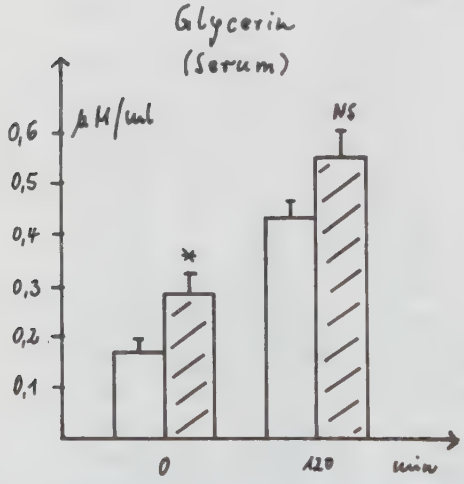

Abb.6

Einfluß von Coffein (40mg/kg s.c.) auf die Konzentration des freien Glycerins im Serum von Mäusen vor und nach 120 Minuten dauerndem Elektrostress. Mittelwerte ± SEM (n = 9).

0,9% NaCl Coffein

\+ P < 0,05

Im Gegensatz zum Immobilisationsstress beobachten wir jetzt nach Zufuhr von Coffein einen weiteren Anstieg des

freien Glycerins, der jedoch statistisch nicht zu sichern ist. Auch bei den Serumtriglyceriden findet sich nach 120 min dauerndem Elektrostress eine signifikante Zunahme von 64 auf 87 mg%.

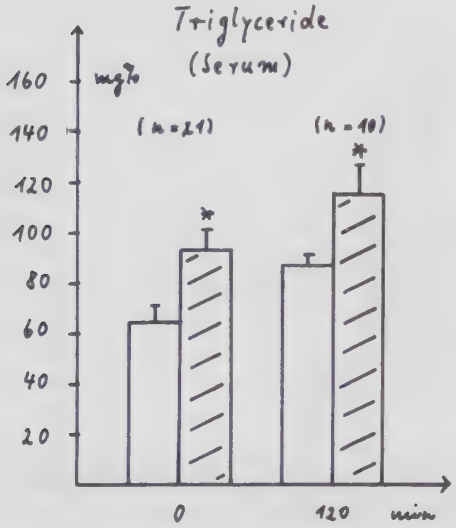

Abb.7
Einfluß von Coffein (40 mg/kg s.c) auf die Konzentration der Triglyceride im Serum von Mäusen vor und nach 120 min dauerndem Elektrostress. Mittelwerte ± SEM.

□ 0,9% NaCl ▨ Coffein
\+ P < 0,05

Die Verabreichung von Coffein führt zu deren weiteren Anstieg auf 115 mg%. Er ist wie beim Immobilisationsstress additiv. Dagegen kommt es auch beim Elektrostress nicht zu einer Änderung des Serumcholesterins; sei es in Abwesenheit oder Anwesenheit von Coffein.

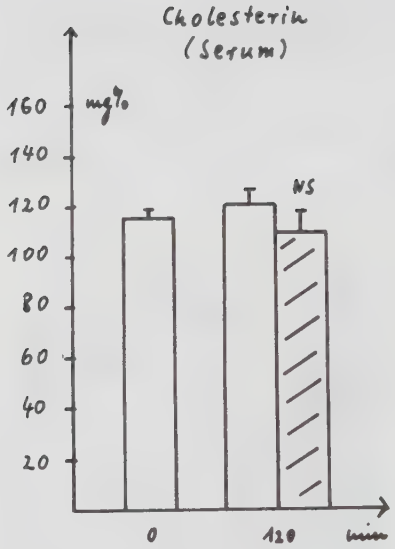

Abb.8

Einfluß von Coffein (40 mg/kg s.c.) auf die Konzentration des Cholesterins im Serum von Mäusen nach 120 min dauerndem Elektrostress. Mittelwerte ± SEM (n = 6).

0,9% NaCl Coffein

DISKUSSION

Die Wirkungen des körperlichen und emotionellen Stresses auf den Gesamtorganismus bestehen u.a. in einer Zunahme des Symphathikustonus, verbunden mit vermehrter Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark bzw. den symphathischen Nervenenden. Während dadurch bei körperlicher Arbeit der Organismus über die Stimulierung von Herz und Kreislauf und über die Mobilisierung und Oxidation von Energiereserven überhaupt

erst in die Lage versetzt wird, Arbeit zu leisten, ist die Ankurbelung dieser Mechanismen beim emotionellen Stress sinnlos, da sie nicht benötigt werden.Soweit der Fettstoffwechsel betroffen ist, führt emotioneller Stress wegen des erhöhten Sympatikustonus zu einer gesteigerten Spaltung von Triglyceriden im Fettgewebe.Als Folge nimmt die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum zu(13). Einen Anstieg der freien Fettsäuren beobachtet man auch beim Hungern oder bei länger dauernder körperlicher Arbeit. In beiden Fällen ist dieser jedoch notwendig, da bei Hunger die Energie aus den Depots geholt werden muß und bei der Arbeit neben der Resorption zusätzlich Substrat aus dem Fettgewebe zur Energiegewinnung für die mechanische Arbeit herangezogen werden muß. Beides ist jedoch nach psychischem Stress nicht der Fall.

Auch nach Coffein kommt es zu einer Steigerung des Symphatikustonus mit vermehrter Katecholaminsekretion(3-7) und allen Nachfolgereaktionen, die durch die ergotrope Situation ausgelöst werden, ohne daß, ebenso wie beim emotionellen Stress, ein Bedarf für diese vegetative Umstellung und Mobilisierung von Energie vorhanden wäre.

Eine zweite Wirkung des Coffeins besteht darin, daß es auch in intrazelluläre Regulationsvorgänge eingreift. Eine große Anzahl von Stoffwechselvorgängen, darunter auch die Mobilisierung von Fett aus dem Fettgewebe,(Lipolyse)werden durch das Adenylcyclasesystem geregelt.

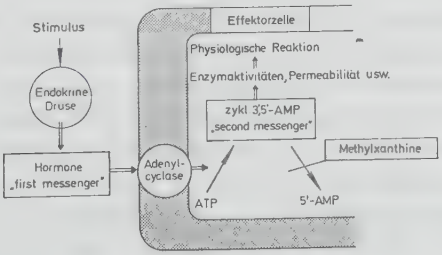

Abb.9

Schematische Darstellung des "second messenger"-System nach Sutherland und Mitarb.(1965)

Die Adenylcyclase ist ein Enzym, das sich in der Zellwand verschiedener Organzellen befindet und dessen Aktivität durch Hormone, die es auf dem Blutwege erreichen, gesteuert wird.So wird z.B. die Adenylcyclase des Fettgewebes durch Hormone wie Adrenalin,Noradrenalin,ACTH u.a.(First messenger) stimuliert. Dabei katalysiert sie die intrazelluläre Bildung von cyclischen 3,5AMP aus ATP, das dann als second messenger eine Reihe von Stoffwechselvorgängen beschleunigt.Im Fettgewebe ist es die Spaltung von Triglyceriden(Lipolyse). Über das Adenylcyclase -3,5-AMP-system erfolgt also die Fernwirkung von Hormonen. Innerhalb der Zelle wird 3,5AMP nicht nur durch die Adenylcyclase synthetisiert, sondern es unterliegt auch einem dauerndem Abbau durch das Enzym Phosphodiesterase (PD), welche 3,5 AMP durch Ringspaltung in das biologisch-inaktive 5 AMP überführt.

Coffein, sowie andere Methylxanthine sind Hemmstoffe dieser PD(14,15). Sie führen also zu einer Anhäufung des intrazellulären 3,5AMP und sind daher in der Lage, alle 3,5 AMP-abhängigen Stoffwechselprozesse zu beeinflussen. Für eine große Anzahl 3,5 AMP-abhängiger Vorgänge wurde dies bereits nachgewiesen.Auf die Konzentration des 3,5 AMP in der Fettzelle und somit auf die Lipolyse, dürfte das Coffein in zweifacher Hinsicht steigernd wirken. 1.) Über die Freisetzung von Katecholaminen und 2.) durch die Hemmung des Abbaus von 3,5 AMP. Das Ergebnis wäre in jedem Fall eine Zunahme der Fettsäurekonzentration im Serum. Tatsächlich wurde sowohl in vitro(16) ,als auch in vivo bei Mensch und Tier eine Steigerung der Lipolyse bzw. eine Zunahme der FFS(17,18) im Serum nach Coffein beobachtet.

Die FFS des Serums sind dirktes Substrat fast aller Organe für die Energiegewinnung. Im Stoffwechsel der FFS nimmt darüber hinaus die Leber eine zentrale Stellung ein. Sie oxidiert nicht nur FFS, sondern estert sie auch wieder zu Triglyceriden um. Diese zweite Funktion der Leber ist insofern von Bedeutung, als nicht benötigte FFS wieder in die

Depotform gebracht und im Fettgewebe abgelagert werden können. Es geschieht dies so, daß die in der Leber gebildeten Triglyceride dort in Lipoproteide überführt und dann als solche an das Blut abgegeben werden. Mit dem Blut gelangen sie zum Fettgewebe und werden dort nach Abspaltung der Proteinkomponente erneut als Triglyceride gespeichert. Die Synthese von Triglyceriden in der Leber ist unter anderem abhängig von der Konzentration der FFS(19-22). Bei einer Erhöhung der FFS im Blut nach Katecholaminen wird als Folgereaktion der gesteigerten Triglyceridsynthese in der Leber auch eine vermehrte Abgabe an das Blut beobachtet, die dann jeweils zu einer Zunahme der Serumtriglyceride führt (13).

Erhöhte Serumlipide werden heute in Zusammenhang mit der Entstehung von Coronargefäßerkrankungen gebracht. Neben einer gewissen Disposition für das Auftreten von Hyperlipidämien dürften auch exogene Faktoren, die durch unsere Umwelt bestimmt werden, von Bedeutung sein. Man muß bei der Vielfalt dieser Faktoren mit einer gegenseitigen Verstärkung rechnen, die möglicherweise bei Disponierten besonders ausgeprägt ist.

Obwohl die Ergebnisse von Tierexperimenten mit Stressmodellen nur bedingt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar sind, können solche Untersuchungen doch Hinweise auf eine gegenseitige mögliche Verstärkungstendenz beim Menschen ergeben.

Immobilisationsstress, sowie Elektrostress führen, wie die Abbildungen 1 und 5 zeigen, bei unseren Versuchstieren, abhängig von der Stressdauer zur Zunahme der FFS im Serum. Die Ursache liegt in einer gesteigerten Fettgewebslipolyse, da die Konzentration des Serumglycerins, das neben den FFS ein Spaltprodukt bei der Lipolyse ist, ebenfalls ansteigt.

In Übereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren (13,23,24,25), die diese beim Menschen erhoben haben, geht die Zunahme der FFS im Serum mit einem Anstieg der Triglyceridfraktion im Blut einher. Da letzterer zeitlich versetzt erfolgen dürfte, haben wir auf ihre Bestimmung vor der 2-Stundenmarke verzichtet.

Coffein

Nach Injektion von 40 mg/kg Coffein findet sich bei Tieren, die nicht unter Stress stehen ein signifikanter Anstieg der freien Fettsäuren im Serum, ähnlich wie dies bereits früher von uns und anderen beim Menschen und im Tierversuch beobachtet wurde (17,18,26). Die Dosis von 40 mg/kg Coffein ist hoch, verglichen mit der Coffeinmenge, die im Durchschnitt vom Menschen aufgenommen wird. Stellt man eine Dosiswirkungskurve hinsichtlich der Wirkung von Coffein auf die Serum-FFS bei der Maus auf, so ergibt sich, daß bei dieser Spezies erst so hohe Dosen wie 25 und 50 mg/kg den FFS-Spiegel signifikant erhöhen (27). Beim Menschen werden quantitativ vergleichbare Zunahmen der FFS bereits mit etwa 200 mg Coffein i.v. oder per os beobachtet (26).

Offenbar besteht aufgrund einer Speziesdifferenz bei der Maus eine wesentlich geringere Ansprechbarkeit derjenigen Faktoren, die letztlich zur Zunahme der FFS führen, als dies beim Menschen der Fall ist. Aus diesem Grunde glauben wir, daß es gerechtfertigt ist, im Versuch an der Maus eine derart hohe Coffeindosis zu verwenden.

Coffein führt bereits bei nicht gestressten Kontrolltieren wie Abb. 3 zeigt, zu einem Anstieg der Serumtriglyceride von 64 auf 93 mg%. Eine Zunahme der Triglyceridfraktion wurde in geringem Umfang nach hohen Coffeindosen auch beim Menschen beobachtet (3). Frühere Untersuchungen in unserem Labor, die als Meßgröße die Bestimmung der gesamten Esterfettsäuren zum Gegenstand hatten, zeigten keinen Effekt des Coffeins (17). Da bei dieser Methode jedoch alle Fettsäureester erfaßt werden (insgesamt 300 mg%), muß die Zunahme innerhalb dieser Fraktion, die wir als Neutralfett, bzw. Triglyceride gemessen haben, von 64 auf 93mg% mit der Gesamtesterfettsäuremethode nicht unbedingt erfaßbar sein.

Kombinationseffekt von Stress und Coffein

Bei 2 Stunden dauerndem Stress, hervorgerufen durch Immobilisation oder durch Elektrostimulation, führt Coffein zu einem weiteren Anstieg der Freien Fettsäuren. Gerade dieser

Additionseffekt dürfte die Folge einer zusätzlichen Freisetzung von Katecholaminen und der gleichzeitigen Hemmung der Phosphodiesterase im Fettgewebe durch Coffein sein.

Da die Konzentration der Triglyceride im Serum im Zusammenhang mit der Konzentration der FFS steht (13), ist auch die unter unseren Versuchsbedingungen zu beobachtende weitere Zunahme der Serumtriglyceride als Konsequenz der additiven Wirkung von Stress und Coffein auf die Konzentration der FFS anzusehen.

Weder Stress noch Coffein, noch die Kombination beider haben während unserer Untersuchungszeit von maximal 2 Stunden einen Effekt auf das Serumcholesterin. Was das Coffein alleine betrifft, so stehen diese Befunde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen (13,26). Diese Daten geben allerdings keinen Aufschluß darüber, wie sich eine länger dauernde Phase von Stress mit wiederholter Coffeinzufuhr auf den Cholesterinspiegel auswirkt. Da Cholesterin ein Baustein der Lipoproteide ist, wäre es denkbar, daß lang anhaltender Stress, sowie wiederholte Zufuhr von Coffein zunächst zu einem weiteren Anstieg der Serumtriglyceride führen können und, da diese ebenfalls Bestandteile der Serumlipoproteide sind, auch eine Zunahme des Gesamtcholesterins bewirken.

Aus unseren Ergebnissen läßt sich der Schluß ziehen, daß solche Umweltfaktoren, die zu einer vermehrten Mobilisierung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe führen, ohne daß diese für die Energiegewinnung benötigt werden, bei gleichzeitigem Zusammentreffen sich hinsichtlich der Zunahme der Serumtriglyceride gegenseitig verstärken.

ZUSAMMENFASSUNG

Emotioneller Stress und Coffein führen zum Anstieg einiger

Blutlipide. Hyperlipidämien werden heute in Zusammenhang mit der Entstehung von Coronargefäßerkrankungen gebracht. Da Hyperlipidämien das Ergebnis mehrerer, gleichzeitig zusammenwirkender Faktoren sein können, sollte im Tierversuch geprüft werden, ob sich experimenteller emotioneller Stress und die Zufuhr von Coffein hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Serumlipide gegenseitig verstärken können. Als Stressmodelle dienten Immobilisation oder Elektrostress. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

1.) Abhängig von der Dauer kommt es nach beiden Stressarten zum Anstieg der FFS im Serum. Coffein führt bereits bei Kontrolltieren zur Zunahme des Serumspiegels an FFS. Bei Tieren, die gleichzeitig dem Einfluß von Stress plus Coffein ausgesetzt sind, addiert sich die Wirkung beider auf die Serum-FFS.
2.) Bei beiden Stressarten kommt es nach 2 Stunden zum Anstieg des Serumtriglycerids um ca. 50% (Ausgangswert 64 mg%). Nach Verabreichung von Coffein finden sich die Serumtriglyceride bei Kontrolltieren ebenfalls um 50% erhöht. Werden die Triglyceride im Serum von Tieren bestimmt, die gleichzeitig unter der Wirkung von emotionellem Stress und Coffein standen, so weisen diese sogar einen Anstieg um 100% gegenüber unbehandelten Kontrolltieren auf.
3.) Auf das Serumcholesterin haben weder Stress noch Coffein, noch die Kombination beider in dem von uns untersuchten Zeitraum von 2 Stunden einen signifikanten Effekt.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sich emotioneller Stress, sowie die Wirkung zentral erregender Pharmaka wie Coffein hinsichtlich ihrer steigernden Wirkung auf die FFS und Triglyceride im Serum additiv verhalten. Der Mechanismus der diesem Kombinationseffekt zugrunde liegt wird diskutiert.

LITERATUR

1 Carlson,L.A.,Levi,L.and Orö,L.: Plasma lipids and urinary excretion of catecholamines in man during experimentally induced emotional stress, and their modification by nicotinic acid. J.clin.Invest.47:1795(1968)

2 Carlson,L.A.,Boberg,J. and Högstedt,B.: Some physiological and clinical implications of lipid mobilization from adipose tissue.In:Handbook of Physiology.V.Adipose Tissue.A.E.Renold, G.F.Cahill(Ed.)p.625.American Physiological Society,Washington 1965

3 Fröberg,J.Carlson,L.A.,Karlsson,C.-G.,Levi,L.and Seeman:Effects of coffee on catecholamine excretion and plasma lipids.In: Heim,F. und Ammon,H.P.T.: Coffein und andere Methylxanthine,Schattauer Verlag Stuttgart,p.65 1969

4 Muscholl,E.,Kiefer,G. und Lindmar,R.: Die Wirkung von Methylxanthinen auf die Katecholaminspeicherung im Organismus.In: Heim,F. und Ammon,H.P.T.: Coffein und andere Methylxanthine,Schattauer Verlag Stuttgart,p.57 1969

5 Schaepdryver,A.F.de: Physio-pharmacological effects on suprarenal secretion of adrenaline and noradrenaline in dogs.Arch.Int.Pharmacyn. 119:517 (1959)

6 Leanderson,R.and Levi,L.: Biochemical and behavioural studies of psychotropic drugs during experimentally induced emotional stress and during basal conditions.Report on methodology Excerpta med.International Congress Series Nr. 12, 75-79, Milan 1966

7 Levi,L.: The effect of coffee on the function of the sympathoadrenomedullary system in man. Acta med. scand. 181:431 (1967)

8 Evert,G.,Niedobitek,F.und Schmid,E.: Ulzerogene Kombinationseffekte nach emotionellem Stress und Koffein bzw. Bohnenkaffee im Tierversuch.Z.Gastroenterol.9,94,1971

9 Duncombe,W.G.: The colorimetric micro-determination of non esterified fatty acids in plasma. Clin.Chim.Acta 9, 122, 1964

1o Eggstein,M. und Kreutz,F.H.: Eine neue Bestimmung des Neutralfettes im Blutserum und Gewebe. Klin.Wschr. 44,262,1966

11 Pearson,S.,Stern,S. and McGavack,T.H.: A rapid accurate method for the determination of total cholesterol in serum.Anal.Chem. 25 813,1953

12 Watson,D.: A simple method for the determination of serum cholesterol.Clin.Chim.acta 5, 637, 196o

13 Nestel,P.J.: Plasma triglyceride concentration and plasma free fatty acid changes in response to norepinephrine in man. J.Clin. Invest.43, 77,1964

14 Berthet,J.,Sutherland,E.W. and Rall,T.W.: The assay of glucagon and epinephrine with use of liver homogenates. J.biol.Chem.229,351, 1957

15 Butcher,R.W.and Sutherland,E.W.: Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials.I.Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'- phosphate in human urine.J.biol.Chem.237, 1244,1962

16 Rizack,M.A.: Activation of an epinephrine-sensitive lipolytic activity from adipose tissue by adenosine 3',5'-phosphate.J.biol.Chem.239, 392, 1964

17 Estler,C.-J. and Ammon,H.P.T.: Deposition of fat in the liver following administration of caffeine. Experientia 22,589, 1966

18 Bellet,S., Kershbaum,A.and Aspe,J.: The effect of caffeine on free fatty acids. Arch.inter. Med. 116, 750, 1965.

19 Rose,H.,Vaughan,M.and Steinberg,D.: Utilization of fatty acids by rat liver slices as a function of medium concentration. Amer. J.Physiol. 206, 345, 1964.

20 Nestel, P.J.and Steinberg,D.: Fate of palmitate and linolate perfused through the isolated rat liver at high concentrations. J.Lipid Res. 4, 461, 1963

21 Feigelson,E.G.,Pfaff,W.W.,Karmen,A.and Steinberg,D.: The role of plasma free fatty acids in development of fatty liver.J.Clin.Invest. 40, 2171, 1961

22 Gidez,L.I.,Roheim,P.S.and Eder,D.A.: Effects of plasma free fatty acid concentrations on triglyceride synthesis by the perfused liver.Fed.Proc. 21, 289, 1962

23 Dury,A.: Effect of epinephrine on lipid partition of the rabbit. Circulat.Res. 5, 47, 1957

24 Shafrir, D.,Sussman,K.E.and Steinberg, D.: The nature of epinephrine induced hyperlipidemia in dogs and its modification by glucose. J.Lipid Res. 1, 109, 1959

25 Carlson,L.A.,Liljedahl,S-O.and Wirsén,C.: Blood and tissue changes in the dog during and after excessive free fatty acid mobilization. A biochemical and morphological study. Acta med.scand. 178, 81, 1965

26 Zeller,W.und Ammon,H.P.T.: Der Einfluß von Koffein auf den Fettstoffwechsel bei Leberkranken. Z.f. Gastroenterologie 5, 84, 1967

27 Ammon,H.P.T. and Estler,C.-J.: The influence of caffeine on carbohydrate and lipid metabolism in alloxan-diabetic mice.Med.exp.19, 161, 1969

Am Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Priv.Doz. Dr.H.P.T.Ammon für die Überlassung des Themas, sowie Herrn Prof.Dr.F.Heim für die Überlassung des Laborplatzes und die Benutzung sämtlicher Geräte danken.

Auch möchte ich Herrn Priv.Doz. Dr. H.P.T. Ammon für seine in reichem Maße erteilten Anleitungen und seine große Hilfsbereitschaft meinen besten Dank aussprechen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Versuchsanordnung	2
Untersuchungsmaterial	3
Chemische Untersuchungsmethoden	3
Statistik	4
Versuchsergebnisse	5
Diskussion	12
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	19

LEBENSLAUF

22.11.1944	geb. in Wallbusch/Zempelburg Vater: Hans-Max Schulze, staatl.gepr.Landwirt Mutter:Charlotte Luise, geb. Ganz
Febr. 1945	Flucht nach Eisfeld/Thür.
März 1945	Weiter nach Dörflis/Hofheim
Ostern1950	Einschulung eben da
1951	Umzug nach Heubach/Ebern
Febr, 1954	Vater tödlich verunglückt,Umzug nach Ebern
Sept. 1955	Übertritt in das MRG Bamberg
Juli 1964	Abitur ebenda
Nov. 1964	Beginn des Jura-Studiums an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
SS 1966	Fachwechsel nach Humanmedizin
SS 1967	Vorphysikum ebenda
WS 1968/69	Physikum ebenda
1970	Eheschließung mit dem MA Dr. Stober
7.1. 1971	Geburt unserer Tochter Alexandra
18.2. 1972	Medizinisches Staatsexamen

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990